

ACCORDO SULL'EMENDAMENTO 2

IL PRESENTE ACCORDO SULL' EMENDAMENTO 2 è efficace dalla data di apposizione dell'ultima firma (la "**Data di decorrenza**").

- (1) **Biogen Idec Research Limited** con sede in Building 5, Foundation Park, Roxborough Way, Maidenhead, Berkshire SL6 3UD, Regno Unito ("**Biogen**"); e
- (2) **Azienda USL Toscana Centro** (d'ora innanzi denominata "**Azienda**"), con sede legale in Firenze, P.zza Santa Maria Nuova, 1 – 50122 Firenze C.F./P.I. 06593810481, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Valerio Mari, in qualità di Direttore Generale, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Staff della Direzione Sanitaria Dott Alessandro Sergi CF:SRGLSN61H12F205M, (d'ora innanzi denominato "Delegato"); e
- (3) **Il Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Firenze** (di seguito per brevità "Dipartimento") con sede in Firenze, viale Pieraccini, 6 - C.F./P.I. 01279680480 nella persona del Direttore Prof. Paolo Bonanni in qualità di Direttore autorizzato a firmare il presente atto ai sensi dell'art. 36, comma 6 del Regolamento di Amministrazione, Finanza e Contabilità (d'ora innanzi denominato "Dipartimento"); e
- (4) **IQVIA RDS Italy S.r.l.** (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di IQVIA Limited, con sede nel Regno Unito) con sede legale in Via Fabio Filzi, 29 – 20124 Milano, Italia, Registro delle Imprese di Milano, n. di iscrizione e Partita I.V.A. 11351910150, in persona del Procuratore, Dott. Fabrizio Forini, (d'ora innanzi denominato/a "**CRO**" e/o "**IQVIA**"), che agisce in nome proprio e per conto di Biogen Idec Research Limited , in forza di idonea procura conferita in data **02 Dicembre 2021**

(di seguito per brevità denominati collettivamente "**le Parti**")

PREMESSO CHE:

- (A) Ai sensi di un accordo di sperimentazione clinica datato 16 Marzo 2023 tra Biogen, l'Azienda, il Dipartimento e IQVIA (il "**CTA**"), Biogen ha incaricato l'Azienda e lo Sperimentatore a condurre una sperimentazione presso l'Azienda ai sensi del Protocollo n. **230LE301** dal titolo "**Studio multicentrico in 2 parti, senza soluzione di continuità con Parte A (Fase 2)/Parte B (Fase 3), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di BIIB059 in partecipanti affetti da lupus eritematoso cutaneo subacuto e/o lupus eritematoso cutaneo cronico in fase attiva con o senza manifestazioni sistemiche e refrattari e/o intolleranti alla terapia antimalarica (AMETHYST)**" (la "**Sperimentazione**").

- (B) Biogen, l'Azienda, il Dipartimento e IQVIA hanno concordato di emendare determinati termini del CTA, come ulteriormente stabilito nei e in base ai termini e alle condizioni del presente Accordo sull'Emendamento 2.
- (C) Le Parti convengono che tali Servizi, eventualmente resi a tutti i soggetti nel periodo intermedio tra 11 ottobre 2023 e il perfezionamento del presente Emendamento, sono con il presente ratificati e i termini e le condizioni dell'Accordo si applicheranno allo stesso.

IN CONSIDERAZIONE degli impegni reciproci contenuti nel presente Accordo sull'Emendamento 2 le Parti con il presente **CONVENGONO QUANTO SEGUE:**

1. DEFINIZIONI E INTERPRETAZIONE

- 1.1 Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma non definiti, nel presente Accordo sull'Emendamento 2 avranno il significato ad essi assegnato nel CTA.
- 1.2 Se non diversamente richiesto dal contesto, tutti i riferimenti a Sezioni o Prospetti nel presente Accordo sull' Emendamento 2 saranno da intendersi come riferimenti alla rispettiva sezione o prospetto nel CTA.
- 1.3 Se non diversamente richiesto dal contesto, i riferimenti nel CTA al "presente Accordo" saranno da intendersi come riferimenti al CTA come emendato dal presente Accordo sull'Emendamento 2 e altrimenti di volta in volta.

2. EMENDAMENTI AL CTA

È necessario introdurre alcune modifiche ai termini finanziari del CTA per implementare le modifiche selezionate e in conformità alla versione 3.3 del Protocollo del 20 Giugno 2023.

- 2.1 Con il presente, le Parti convengono che, con efficacia a decorrere dal 11 ottobre 2023, data di approvazione della Versione 3.3 del Protocollo da parte del CET, il CTA sarà emendato come segue:
- 2.1.1 Allegato A – Budget allegato all'accordo finanziario, sezione J Tabella/e del Budget sarà cancellata nella sua interezza e sostituita come segue:

J. TABELLA/E DEL BUDGET

Tutti i pagamenti per le visite di seguito indicati comprendono il rimborso per tutte le procedure della Sperimentazione e il tempo dedicato dal Personale coinvolto nella Sperimentazione, compreso quello dello Sperimentatore principale e del coordinatore dello studio.

Visite programmate del Soggetto della Sperimentazione per la Parte A (pagate tramite CRF):

euro 14.358 suddivise:

75,23% pari ad euro 10.802 al Dipartimento ed il restante 24,77% pari ad euro 3.556 all'Azienda.

Visita	Pagamento della visita* Importo per il Dipartimento	Pagamento della visita* Importo per l'Ente	Voci correlate alla somministrazione del prodotto sperimentale (IP)*	Articoli correlati alla fotografia*
Visita di screening	€ 713	€ 235		
Visita Basale/Settimana 0	€ 726	€ 239	€ 63	€ 114
Settimana 2	€ 321	€ 106	€ 63	
Settimana 4	€ 483	€ 159	€ 63	
Settimana 8	€ 544	€ 179	€ 27	
Settimana 12	€ 455	€ 150	€ 27	
Settimana 16	€ 686	€ 226	€ 27	€ 114
Settimana 20	€ 371	€ 122	€ 27	
Settimana 24	€ 699	€ 230	€ 63	€ 114
Settimana 26	€ 321	€ 106	€ 63	
Settimana 28	€ 483	€ 159	€ 63	
Settimana 32	€ 501	€ 165	€ 27	
Settimana 36	€ 455	€ 150	€ 27	
Settimana 40	€ 671	€ 221	€ 27	€ 114
Settimana 44	€ 356	€ 117	€ 27	
Settimana 48/Fine trattamento	€ 474	€ 156	€ 27	€ 114
Settimana 52/Fine dello studio	€ 699	€ 230		€ 114
Follow-up di sicurezza, Settimana 4	€ 340	€ 112		
Follow-up di sicurezza, Settimana 8	€ 284	€ 94		
Follow-up di sicurezza, Settimana 12	€ 494	€ 162		€ 114
Telefonata di follow-up per la sicurezza, Settimana 16	€ 68	€ 22		

Telefonata di follow-up per la sicurezza, Settimana 20	€ 68	€ 22		
Follow-up di sicurezza, Settimana 24	€ 590	€ 194		
Pagamento totale per Soggetto della Sperimentazione**	€ 10.802	€ 3.556	€ 620*	€ 801*

* Gli importi delle visite e il Pagamento totale per Soggetto della Sperimentazione sono comprensivi del 18% di spese generali

** Costo totale per paziente (non include alcuna delle visite condizionali indicate di seguito).

Visita condizionale del Soggetto della Sperimentazione per la Parte A (pagate tramite CRF):

Visite condizionali	Compenso per visita*	Voci correlate alla somministrazione dell'IP*	Articoli correlati alla fotografia*
Visita di interruzione anticipata	€ 884		€114
Visita non programmata	€ 262		
Visita fuori sede eseguita dal centro (applicabile solo alle Settimane 8, 12, 20, 32, 36, 44,)	€ 514	€ 27	

* Tutti gli importi delle visite sono inclusivi del 18% delle spese generali.

Nota: Per avere diritto al rimborso delle visite condizionali dei Soggetti della Sperimentazione sopra indicate, le pagine di CRF completate devono essere inviate alla CRO unitamente a tutte le ulteriori informazioni che la CRO potrebbe richiedere per documentare adeguatamente la visita.

Visite programmate del Soggetto della Sperimentazione per la Parte B (pagate tramite CRF):

euro 13.942 divise: 75,02% pari ad euro 10.459 al Dipartimento ed il restante 24,98% pari ad euro 3.483 all'Azienda.

Visita	Pagamento della visita* Importo per il Dipartimento	Pagamento della visita* Importo per l'Ente	Voci correlate alla somministrazione del prodotto sperimentale (IP)*	Articoli correlati alla fotografia*
Visita di screening	€ 639	€ 213		
Visita Basale/Settimana 0	€ 688	€ 229	€ 63	€ 114
Settimana 2	€ 299	€ 99	€ 63	
Settimana 4	€ 482	€ 160	€ 63	
Settimana 8	€ 542	€ 181	€ 27	
Settimana 12	€ 454	€ 151	€ 27	
Settimana 16	€ 620	€ 207	€ 27	€ 114
Settimana 20	€ 355	€ 118	€ 27	
Settimana 24	€ 660	€ 220	€ 63	€ 114
Settimana 26	€ 320	€ 107	€ 63	
Settimana 28	€ 482	€ 160	€ 63	
Settimana 32	€ 500	€ 166	€ 27	
Settimana 36	€ 454	€ 151	€ 27	
Settimana 40	€ 648	€ 216	€ 27	€ 114
Settimana 44	€ 355	€ 118	€ 27	
Settimana 48/Fine trattamento	€ 473	€ 157	27 €	€ 114
Settimana 52/Fine dello studio	€ 660	€ 220		€ 114
Follow-up di sicurezza, Settimana 4	€ 339	€ 113		
Follow-up di sicurezza, Settimana 8	€ 284	€ 94		
Follow-up di sicurezza, Settimana 12	€ 483	€ 161		€ 114
Telefonata di follow-up per la sicurezza, Settimana 16	€ 68	€ 22		

Telefonata di follow-up per la sicurezza, Settimana 20	€ 68	€ 22		
Follow-up di sicurezza, Settimana 24	€ 588	€ 196		
Pagamento totale per Soggetto della Sperimentazione**	€ 10.459	€ 3.483	€ 621 *	€ 801 *

* Gli importi delle visite e il Pagamento totale per Soggetto della Sperimentazione sono comprensivi del 18% di spese generali

** Costo totale per paziente (non include alcuna delle visite condizionali indicate di seguito).

Visita condizionale del Soggetto della Sperimentazione per la Parte B (pagata tramite CRF):

Visite condizionali	Compenso per visita*	Voci correlate alla somministrazione dell'IP*	Articoli correlati alla fotografia*
Visita di interruzione anticipata	€ 835		€ 114
Visita non programmata	€ 262		
Visita fuori sede eseguita dal centro (applicabile solo alle Settimane 8, 12, 20, 32, 36, 44)	€ 491	€ 27	

* Tutti gli importi delle visite sono inclusivi del 18% di spese generali.

Nota: Per avere diritto al rimborso delle visite condizionali dei Soggetti della Sperimentazione sopra indicate, le pagine di CRF completate devono essere inviate alla CRO unitamente a tutte le ulteriori informazioni che la CRO potrebbe richiedere per documentare adeguatamente la visita.

Costi condizionali e connessi a procedure ripetute/non connessi alle procedure per la Parte A e la Parte B (pagati tramite CRF):

Voce	Pagamento della voce (comprensivo di spese generali al 18%)
Biopsia tramite punch (compresa la semplice chiusura, ove eseguita) di una singola lesione cutanea	249 €
Patologia di livello II, biopsia locale - Patologia chirurgica, esame generale e al microscopio: Include esame e refertazione della biopsia cutanea	57 €
Patologia da sottoporre a biopsia centrale - Manipolazione in laboratorio e/o spedizione del/i campione/i	14 €
Radiografia del torace; proiezione singola (nazionale specifica, ove richiesto dalla normativa locale)	44 €
Interpretazione e Refertazione: Radiografia del torace; proiezione singola (nazionale specifica, ove richiesto dalla normativa locale)	18 €
Esame obiettivo di follow-up: include anamnesi medica, peso, altezza, una serie di segni vitali	89 €
Collaborativa per la leadership nell'integrazione sensoriale di Ayres (CLASI) (somministrato dal medico)	19 €
CLA-IGA-R (attività del lupus cutaneo secondo la valutazione globale dello Sperimentatore principale - rivista)	11 €
Indice di attività della malattia per il lupus eritematoso sistemico (SLEDAI-2K)	35 €
Diagnostica per immagini cutanea a fluorescenza (SFI)	35 €
Valutazione globale del medico (CGA) del lupus eritematoso sistemico (LES) (scala visiva analogica [VAS])	9 €
Valutazione del colore della pelle e fototipizzazione cutanea di Fitzpatrick	57 €
Test QuantiFERON-TB Gold - Solo test presso il laboratorio locale	33 €
T-SPOT - Solo test presso il laboratorio locale	17 €

NOTA: I suddetti costi condizionali connessi/non connessi alle procedure si possono ripetere ove necessario e sono definiti dal Protocollo.

Costi condizionali e connessi a procedure ripetute/non connessi alle procedure per la Parte A e la Parte B (pagati tramite fattura):

Voce	Pagamento della voce (comprensivo di spese generali al 18%)
Consenso per verifica dei documenti originali da remoto (rSDV)	21 €
Consenso per esame genomico; consenso per esame del DNA	21 €
ICF per la ricerca scientifica futura	21 €
Consenso alla fotografia	21 €
<p>Prelievo di sangue (autoanticorpi per il lupus; complemento C3/C4; anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNA); proteina C-reattiva; tasso di sedimentazione eritrocitaria (ESR); RNA ematico; campione di DNA, se applicabile; campioni di biomarcatori sierici; virologia sierica; test per la TBC; Conta delle cellule B CD19, se applicabile; ematologia; ematochimica; coagulazione; anticardiolipina, lupus anticoagulante, aptoglobina, test di laboratorio associato al Gruppo di valutazione del lupus delle Isole britanniche (BILAG 2004); immunoglobuline (totali, IgG, IgA, IgM); livello di idrossiclorochina; Quantiferon, siero di immunoglobuline per i titoli di immunoglobuline correlate al vaccino; FSH e test di gravidanza su siero; se applicabile; anticorpi anti-BIIB059), test del SARS-COV-2 - Laboratorio centrale (per ripetizione del test)</p>	14 €
<p>Raccolta delle urine (esame tossicologico delle urine; analisi delle urine; rapporto proteina-creatinina nelle urine; gravidanza nelle urine) - Laboratorio centrale (per ripetizione del test durante lo screening)</p>	12 €

Test di gravidanza sulle urine, gonadotropina corionica umana (hCG) (BetahCG); qualitativo - Laboratorio locale (secondo necessità in base alle normative locali o ripetere se necessario)	18 €
Manipolazione in laboratorio e/o spedizione del/i campione/i al laboratorio centrale per ripetizione del test	22 €
Analisi delle urine, con stick o reagente in compresse per bilirubina, glucosio, emoglobina, chetoni, leucociti, nitriti, pH, proteine, peso specifico, urobilinogeno, un qualsiasi numero di questi costituenti; automatico, con microscopio - Laboratorio locale (per ripetizione se necessario)	6 €
Criteri diagnostici della LES della European League Against Rheumatism e dell'American College of Rheumatology (EULAR/ACR) del 2019	14 €
Idrossiclorochina (laboratorio locale solo per la Parte B)	25 €
Test COVID-19 - Laboratorio locale (per ripetizione del test a discrezione dello sperimentatore principale dopo lo screening durante le visite programmate)	70 €
Raccolta da parte del laboratorio centrale di campioni prelevati da orecchie, gola, naso, narici, espettorato mediante tampone per il test del SARS-CoV-2 (se non eseguito in occasione di una visita programmata)	7 €
Preparazione per il laboratorio centrale, spedizione, manipolazione e raccolta di campioni prelevati da gola, naso, narici, espettorato mediante tampone per il test del SARS-CoV-2 (se non eseguito in occasione di una visita programmata)	20 €
Spese di rimborso delle spese di viaggio del personale per la visita a domicilio del paziente - per visita (incluse le visite non programmate, S8, S12, S20, S32, S36, S44)	27 €

Tempo del coordinatore dello studio per il viaggio (fino a 3 ore) per la visita a domicilio del paziente - per visita (incluse le visite non programmate, S8, S12, S20, S32, S36, S44)	35 €
Visita fuori sede per il coordinatore dello studio - all'ora (osservazione 1 ora dopo la somministrazione soltanto alla S8, S12, S20, S32, S36, S44)	35 €

Nota: i costi condizionali connessi/non connessi alle procedure di cui sopra saranno rimborsati su base aggiuntiva alla ricezione di una fattura originale. La preghiamo di fare riferimento alla precedente Sezione F per i requisiti di fatturazione.

2.2 Con il presente, le Parti convengono che, a decorrere dalla data di sottoscrizione dell'ultima Parte, il CTA dovrà essere emendato come segue:

2.2.1 Tutti i riferimenti a "LabCorp" o al "Fornitore di assistenza sanitaria domiciliare" e i termini a esso correlati in tutto l'Accordo saranno ora considerati rimossi, poiché i fornitori terzi per i servizi di assistenza sanitaria domiciliare non vengono più forniti da Biogen a nessun Istituto.

3. VARIE

3.1 L'Accordo sull' Emendamento 2 ivi contenuto è da considerarsi parte integrante del CTA. A scanso di equivoci, salvo quanto qui espressamente emendato, il CTA continuerà ad avere pieno vigore ed efficacia. In caso di eventuali incoerenze tra i termini del presente Accordo sull' Emendamento 2 e quelli del CTA, prevarranno i termini del presente Accordo sull'Emendamento 2.

3.2 Nessuna disposizione del presente Accordo sull'Emendamento 2 sarà modificata o emendata senza il consenso scritto, opportunamente perfezionato, delle Parti. A scanso di equivoci, nessuna modifica o emendamento del presente Accordo sull'Emendamento 2 sarà valida/o se perfezionata/o tramite e-mail.

3.3 Il presente Accordo sull'Emendamento 2 potrà essere perfezionato in un qualsiasi numero di copie, ciascuna delle quali sarà considerata originale ma che, nella loro totalità, costituiranno un unico Accordo sugli emendamenti.

3.4 Nessuna Parte ha fatto affidamento su alcuna affermazione, dichiarazione, garanzia, intesa, iniziativa, promessa o assicurazione al momento della stipula del presente Accordo sull'Emendamento 2 e non sono previsti la concessione, la realizzazione o il rinnovo di garanzie, dichiarazioni, accordi o impegni espliciti o impliciti ai sensi della stipula del presente Accordo sull'Emendamento 2.

4. **FORO COMPETENTE E GIURISDIZIONE**

L'Accordo sull'Emendamento 2 sarà governato e interpretato ai sensi delle leggi vigenti in Italia.

IL PRESENTE ACCORDO SULL'EMENDAMENTO 2 è stato perfezionato da o per conto delle Parti attraverso i loro rappresentanti debitamente autorizzati con efficacia dalla Data di Decorrenza.

Per la CRO IQVIA RDS Italy S.r.l.

Procuratore

Dott. Fabrizio Forini

Firma Digitale

Per il Promotore BIOGEN IDEC RESEARCH LIMITED

Procuratore di IQVIA RDS Italy S.r.l. (Per delega di Biogen Idec Research Limited)

Dott. Fabrizio Forini

Firma Digitale

Azienda USL Toscana Centro

Direttore Staff della Direzione Sanitaria

Dott Alessandro Sergi

Firma Digitale

Per il Dipartimento

Il Direttore

Prof. Paolo Bonanni

Firma Digitale

IQVIA RDS ITALY Srl

Firmato Digitalmente da/Digitally signed by:

Fabrizio Forini, Procuratore / Attorney, 18/03/2024 11:59:01